

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-018617

(43)Date of publication of application : 30.01.1982

(51)Int.Cl.

A61K 31/575

(21)Application number : 55-093692

(71)Applicant : MORISHITA SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 07.07.1980

(72)Inventor : KANEDA HISASHI
KIRIBUCHI MICHIAKI
MIURA KAZUE
TOKUDA SETSUKO

(54) ANTILIPEMIC AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: An antilipemic agent that contains vegetable sterol and trimethylsteroid as active principles, thus showing remarkable activity of reducing plasma cholesterol and permitting long-period administration because of its freeness of side-effects such as functional disorders in liver and kidney.

CONSTITUTION: Vegetable sterol is mixed with trimethylsteroid at a weight ratio of 1 to 0.01W0.10 and made into preparation for oral administration such as tablet, powder and used as an antilipemic. The vegetable sterol is obtained from the unsaponified fraction given in the purification process of vegetable oil such as olive or soybean oil and includes β -sitsterol. The trimethylsterol is obtained from the unsaponified fraction of rice bran oil and an example is cycloartenol. The combination of both components lowers serum cholesterol with no side-effects by an extremely lower dose compared with an antilipemic consisting of only β -sitsterol.

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-18617

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 31/575

識別記号
A D N

庁内整理番号
6617-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)1月30日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 抗脂血剤

⑮ 特 願 昭55-93692
⑯ 出 願 昭55(1980)7月7日
⑰ 発 明 者 金田尚志
仙台市八幡1-3-21ドルミハ
幡704号
⑱ 発 明 者 桐沢道明
仙台市二の森7-53コーポ銀兎

102号
⑲ 発 明 者 三浦和江
仙台市原町若竹字金屋敷85-1
⑳ 発 明 者 徳田節子
泉市南光台1-46-8 グリーン
コーポ2F5
㉑ 出 願 人 森下製薬株式会社
大阪市東区道修町4丁目29番地

明 細 書

1. 発明の名称

抗脂血剤

2. 特許請求の範囲

1. 植物ステロールとトリメチルステロイドを主成分とする抗脂血剤

2. 植物ステロール1重量部に対し、トリメチルステロイドが0.01～0.10重量部である特許請求の範囲第1項記載の抗脂血剤

3. トリメチルステロイドがシクロアルタノール及び24-メチレンシクロアルタノールである特許請求の範囲第1項記載の抗脂血剤

3. 発明の詳細な説明

本発明は、植物ステロールとトリメチルステロイドを主成分とする抗脂血剤に関する。

一般に、植物ステロールは血清コレステロールを低下させることが知られており、また、近年、 β -シトステロールを4%アルコールに20%懸濁させたものがイーライリリー社より市販されている。

β -シトステロールの作用機序は、一般に、腸管からのコレステロール吸収阻害と考えられており、従って、本剤の投与量は1日20～30gの大量投与が、しかも、長期に亘る投与が必要であり、その為、肝及び腎機能障害などが見られることがあった。

本発明者らは、この様な副作用を伴わない天然物由来の抗脂血剤について鋭意研究を重ねた結果、植物ステロールに一定量のトリメチルステロイドを配合した薬剤が β -シトステロール剤に比べその $1/10$ 以下(1日0.5～2g)の投与量で同等の効果を有し、しかも、肝及び腎への影響もなく長期投与が可能との知見に基づいて本発明を完成した。本発明に係る抗脂血剤の有効成分の1つとして用いられる植物ステロールは、オリーブ油、大豆油、綿実油、コーン油、ゴマ油、ナタネ油、落花生油、ツバキ油等の植物油の精製工程で得られる不ケン化物から分離精製して得られる。その成分としては、 β -シトステロール、スチグマステロール、カンベステロールが含まれる。

また、トリメチルステロイドは、植物界に広く存在し、菌類にも存在する。米ヌカ油、ナタネ油、大豆油等の不ケン物をクロマトグラフィーにより分離精製される。本発明で用いられるトリメチルステロイドは、シクロアルテノール、シクロラウデノール、24-メチレンシクロアルタノール等を挙げることができるが、シクロアルテノールと24-メチレンシクロアルタノールが好んで用いられる。

これらトリメチルステロイドの添加量は、植物ステロール1重量部に対して0.01～0.10重量部の範囲で用いられる。

本剤は、錠剤、散剤、カプセル、シロップ等の経口投与剤形として調製される。また、本剤に含まれる植物ステロールとトリメチルステロイドの量は、10～70%になる様調製される。1日の投与量は、成人に対して活性成分として0.5～2gであるが適宜増加できる。

(試料の調製)

(1)植物ステロール

を得た。この結晶の融点は98℃で、純度はG.L.Cのピーク面積比より95%であった。

(3)24-メチレンシクロアルタノール

γ-オリザノール(丸三油化製)10gに100mlのメタノールを加え加温後、熱時可溶部と不溶部とを分離し、不溶部に120倍量の2規定アルコール水酸化カリウム液を加え約5時間加熱ケン化した。ヘキサン抽出により得たアルコール成分7.5gをメタノールで繰り返し再結し、結晶0.4gを得た。

(毒性試験)

(1)急性毒性試験

体重12～18gのdd系マウス1群5匹を用いて経口投与での急性毒性試験を行った。試料は植物ステロール：シクロアルテノール(または24-メチレンシクロアルタノール)を25：1になる様にゴマ油に溶かし0.0g/kg経口投与し72時間後の生死を判定したが、いずれも生存し、その後10日間の引き続き観察に於いても死亡したものは認められなかった。

尚、投与後の中毒症状及び行動を経時的に観察し

大豆油脱臭留出物200gに2規定の水酸化カリウム水溶液300gを加え2時間ケン化した。このケン液をエーテル抽出し、水洗して中性とした後、減圧濃縮、乾固し不ケン物を得、更に少量のメタノールに溶解後、-5℃のフリーザーに1夜放置しステロールを結晶化した。結晶は更に再結を繰り返し白色の目的物66.3gを得た。得られたステロールの組成は、カンベステロール26.9%、ステリグマステロール26.7%、β-シトステロール45.9%、プランカステロール0.5%であった。

(2)シクロアルテノール

γ-オリザノール(丸三油化製)を原料とし、遠藤らの方法(油化学18, 63(1969))に従った。即ち、γ-オリザノール25gに250mlのメタノールを加え加温後、熱時可溶部と不溶部とを分離し、不溶部を酢酸エチル：エタノール(1：1)の混合溶媒を適量加えて再結を繰り返し結晶1.6gを得た。この結晶に2規定アルコール水酸化カリウム液を190ml加え約5時間加熱ケン化しそのアルコール成分をヘキサンで抽出し結晶化し、結晶1.1g

たが正常動物群となんら相違は認められなかった。(薬理実験)

平均体重125gのウイスター系雄性ラットを用い、コントロール群5匹、その他の群6匹として22日間第1表に示す飼料を自由摂取させた。試験終了後、ラットをエーテルで麻酔し採血を行いスベリィーウェブ改良法(栄養と食糧28, 98(1975))により血漿コレステロール値を測定した。その結果を第2表に示す

第 1 表

組成	群				
	1	2	3	4	5
カゼイン	22	22	22	22	22
セルロース	3	3	3	3	3
無機塩混合物	4	4	4	4	4
ビタミン混合物	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
塩化コリン	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
綿実油	5	5	5	5	5
胆汁酸塩		0.125	0.125	0.125	0.125
コレステロール		0.5	0.5	0.5	0.5
植物ステロール			1	1	1
シクロアルテノール				0.05	
24-メチレンシクロアルテノール					0.10
蔗糖	65.26	64.635	63.635	63.585	63.535

第 2 表

群	血漿コレステロール (mg/100ml)		抑制率(%)
	総コレステロール	遊離型コレステロール	
1	131.2±12.5	45.6±3.68	100
2	177.0±15.5	48.6±9.50	0
3	160.2±12.7 *	39.0±7.37	36.7
4	147.5±18.7 **	37.3±10.63	64.4
5	157.9±15.4 *	46.4±5.62	41.7

* 第 2 群に対しての有意差 $P < 0.05$

** 第 2 群に対しての有意差 $P < 0.01$

$$\text{抑制率} = \left(1 - \frac{\text{各群} - 1 \text{群}}{2 \text{群} - 1 \text{群}}\right) \times 100 (\%)$$

本結果によれば、植物ステロールはシクロアルテノールまたは24-メチレンシクロアルタノールの添加により、一層血漿コレステロールが減少することが明らかである。

(製剤例 1)

植物ステロール (カンベステロール 26.9 %、ステグマステロール 26.7 %、 β -シトステロール 45.9 % 含有) 250 g にシクロアルテノール 10 g、ビタミン C 10 g、クエン酸 5 g、繊維素グリコール酸

た。1 カプセル 100 mg で活性成分 68.4 % 含有。

(製剤例 3)

50 % ソルビトール水溶液 100 ml に D K I ステル F 160 (商品名) とポリソルベート 80 2 g を溶かしこれに植物ステロール 48 g、シクロアルテノール 2 g を加え 80℃ で約 20 分間攪拌し乳化する。乳化後、安息香酸ナトリウム 0.25 g、クエン酸 1 g を加えて溶かした後、蒸留水で全量 500 ml とし、再び攪拌して乳剤を得る。(活性成分を約 10 % 含有)

特許出願人 森下製薬株式会社

特開昭 57-18617(3)

カルシウム 20 g、ラウリル硫酸ナトリウム 10 g、ポリオキシエチレンモノステアレート 5 g、メチレンクロライド 300 ml を取り、よく混合攪拌しケン濁液状とする。これにアエロジル 200 ~ 400 (商品名) 180 g 加えて混合攪拌後、50 ~ 60℃ で乾燥し、得られた塊状物を砕いて吸着末を得る。この吸着末にポリビニルピロリドン、2-メチル-5-ビニルピリジン-メタアクリル酸、アクリル酸メチルエチル共重合体のような有機溶媒可溶性結合剤 20 g を溶かしたクロロセン・エタノール溶液 300 ml を加え、練合後、常法に従いエックベレッターで造粒、約 50℃ で乾燥すると粘着性のない固形化良好な顆粒を得る(活性成分約 51 % 含有)。本品に少量のステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を加えることによりカプセル自動充填機で 200 mg 硬カプセルに充填することができる。

(製剤例 2)

製剤例 1 に用いた植物ステロール 250 g、24-メチレンシクロアルタノール 10 g をナタネ油 120 g に溶かし、常法に従ってソフトカプセルに充填し

手 続 補 正 書 (自発)

昭和 55 年 9 月 27 日

特許庁長官 川原 能雄 殿

1. 事件の表示

昭和 55 年特許願第 93692 号

2. 発明の名称

抗脂血剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪府大阪市東区道修町 4 丁目 29 番地

名 称 森下製薬株式会社

代表者 取締役社長 元 崎 信 一

4. 補正により増加する発明の数 なし

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

1. 明細書 6 頁 2 行目の

(薬理実験) を (薬理実験 I) に訂正する。

2. 明細書 6 頁第 1 表中の

「24-メチレンシクロアルテノール」を「24-メチレンシクロアルタノール」に訂正する。

3. 明細書7頁下から9行目から10行目の間に次の文章を挿入する。

第4表

群	血漿コレステロール (mg/100ml)		抑制率(%)
	総コレステロール	遊離型コレステロール	
1	1423±651	431±284	100
2	1827±845	468±276	0
3	1683±742	444±224	35.6
4	1808±698	492±401	4.7
5	1787±714	481±377	9.9
6	1509±673	551±331	78.7
7	1522±821	423±502	75.5

〔薬理実験Ⅰ〕

平均体重110gのウイスター系雄性ラットを1群に7匹、2群に9匹、3乃至7群に10匹ずつ用い、第3表に示す飼料を21日間自由に摂取させた。試験終了後、ラットをエーテルで麻酔し採血を行い前述の方法で血漿コレステロール値を測定した。その結果を第4表に示す。

第3表

(単位: %)

組成	1	2	3	4	5	6	7
カゼイン	22	22	22	22	22	22	22
セルロース	3	3	3	3	3	3	3
無機塩混合物	4	4	4	4	4	4	4
ビタミン混合物	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
塩化コリン	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
植物油	5	5	5	5	5	5	5
胆汁酸塩		0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
コレステロール		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
植物ステロール			1			1	1
シクロアルタノール				0.04		0.04	
24-メチレンシクロアルタノール					0.04		0.04
平均	65.26	64.635	63.635	64.595	64.595	63.595	63.595